UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1948 N° 72

Leucémies aiguës à formes rhumatismales

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et Soutenue publiquement en Juillet 1948

PAR

Louis BLANC

MEMBRES DU JURY..... MM. SOREL R., *Président.*
ROQUES
GERAUD *Assesseurs.*
LASSERRE
LAPORTE *Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE TOULOUSAINE

R. LION

2, Rue Romiguières, 2

1948

Leucémies aiguës à formes rhumatismales

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER, GORSE

Professeurs honoraires

MM. RISPAL, MERIEL, CAUBET, RIBAUT, MAURIN, ARGAUD, DALOUS, LAFFORGUE, SERR

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale	GARIPUY
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS, CLERMONT
Histoire naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne	MOREL
Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.)
Anatomie pathologique	FABRE (J.),
Cliniq. oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale.	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	VALDIGUIE.
Médecine légale et Médecine du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET,
Anatomie	COULOUMA.
Obstétrique	GUILHEM

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	LAZORTHES
Histologie	BIMES, ch. des t.
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.),
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique Médicale	MARQUES.
Chirurgie	GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.),
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Histoire Naturelle Pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Odonto-Stomatologie	CADENAT

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY
Cours d'anatomie aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX,
Législation pharmaceutique	BGUISSET
Clinique de la tuberculose	MOREL (L.), DAMBRIN (P.)
Microbiologie	BOUISSET
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et cryptogamie	Mme DULUC-MATHOU.
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et géologie	ASTRE
Médecine Sociale et du Travail.	BOUNHOURE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOURE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES,
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.

Secrétaire de la Faculté .... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1948 N° 72

Leucémies aiguës à formes rhumatismales

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et Soutenue publiquement en Juillet 1948

PAR

Louis BLANC

MEMBRES DU JURY..... MM. SOREL R., *Président.*
ROQUES
GERAUD *Assesseurs.*
LASSERRE
LAPORTE *Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE TOULOUSAINE

R. LION

2, Rue Romiguières, 2

1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA MERE

A MON PERE

le Général BLANC

Commandeur de la Légion d'Honneur. Croix de Guerre.

A MA FEMME

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

Monsieur Jean RAUZY

Chevalier de la Légion d'Honneur. Médaille Militaire.
Croix de Guerre.

A Madame RAUZY

A MA SŒUR

A MON BEAU-FRERE

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur SOREL

Professeur de clinique médicale infantile.

Vous avez bien voulu m'admettre dans le groupe de vos élèves en m'inspirant le sujet de cette thèse et vous m'avez fait le grand honneur d'en présider le Jury.

Veuillez agréer l'expression de ma reconnaissance pour la confiance que vous avez bien voulu m'accorder.

A Monsieur le Professeur ROQUES

Professeur de clinique médicale.

Officier de la Légion d'Honneur.

En acceptant de faire partie de notre Jury de thèse, il nous a donné une preuve de sa bienveillance. Nous le prions de trouver, ici, nos remerciements et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A Monsieur le Docteur GERAUD

Professeur agrégé à la Faculté.

Respectueux hommage pour l'intérêt qu'il a bien voulu nous témoigner en acceptant de juger notre thèse.

A Monsieur le Docteur LASSERRE

Chargé de Cours à la Faculté.

Nous avons souvent fait appel à ses bons conseils et il nous a toujours réservé le meilleur accueil. C'est pour nous un agréable devoir de lui en exprimer notre reconnaissance et de l'assurer de nos sentiments très respectueux.

A Monsieur le Docteur LAPORTE

Professeur agrégé à la Faculté.

Avec nos remerciements pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre thèse.

Introduction

On ne connaissait, autrefois, de la leucémie aiguë, que sa symptomatologie à la phase terminale, avec les signes généraux intenses et les manifestations bucco-pharyngées.

Son augmentation de fréquence semble aujourd'hui plus apparente que réelle en raison de la plus grande facilité avec laquelle on fait les examens hématologiques. Ces examens ont permis de mieux connaître la leucémie aiguë dans ses formes de début qui sont souvent monosymptomatiques et atypiques et ils ont fait ressortir le grand polymorphisme de ces formes de début :

— Polymorphisme hématologique : les leucémies lymphoïdes et myéloïdes se terminant sous l'aspect d'une leucémie aiguë;

— Polymorphisme clinique très grand, dont nous étudions un exemple dans notre thèse en décrivant les « formes rhumatismales de la leucémie aiguë ».

Il s'agit, certes, d'un sujet très délimité, concernant des manifestations pathologiques qui

n'ont fait jusqu'ici l'objet que de rares développements, mais dont la connaissance permettra, si l'attention est mieux attirée sur elles, de les dépister plus souvent.

Monsieur le Professeur Sorel nous a fait le très grand honneur de nous compter au nombre de ses élèves en nous inspirant le sujet de cette thèse. Nous sommes heureux de le remercier ici et de l'assurer de notre très grand et très respectueux attachement.

Monsieur le Docteur A. Bardier a été notre conseiller et n'a cessé de nous assister dans notre travail. Qu'il veuille bien trouver ici, avec tous nos remerciements, l'expression de nos sentiments de reconnaissance.

Rappel clinique

Si le problème du diagnostic de la leucémie aiguë est pratiquement résolu par le laboratoire, la difficulté de la dépister n'en est pas pour autant diminuée.

En effet, le tableau classique de la leucémie aiguë tel qu'il a été individualisé par Ebstein, en 1889, et précisé ensuite par les travaux successifs de Fraenkel, Gilbert et Weil, Aubertin, Boudet, Sabrazes, ne se retrouve pas constamment présent chez les malades observés, la leucémie étant très protéimorphe dans ses manifestations cliniques. Aucun des symptômes cliniques n'est indispensable au tableau de la maladie et même tous peuvent faire défaut. Cela tient à ce que la leucémie aiguë est une maladie sanguine à traduction clinique viscérale.

Sous l'influence de facteurs locaux ou d'une sensibilité locale particulière, la maladie, générale par son élément de base sanguin, peut s'exprimer par un symptôme local prédominant qui peut égarer longtemps le diagnostic, soit que les signes généraux restent trop discrets pour être

décelés, soit que l'élément pathologique local, par son importance, attire sur lui toute l'attention du clinicien.

Un bref rappel clinique nous permettra de replacer dans le cadre général de la maladie ses formes rhumatismales.

I. — FORME CLASSIQUE DE LA LEUCEMIE AIGUE

La leucémie aiguë est une affection à évolution rapide et fatale dont la forme typique est caractérisée par :

1. — **Un début** — parfois brutal, semblant être celui d'une maladie infectieuse grave, avec une température élevée, frissons, courbatures, céphalée, vomissements; — le plus souvent, insidieux avec une lassitude extrême, affaiblissement, perte de l'appétit, amaigrissement et anémie progressive.

2. — **Une période d'état** où dominent deux syndromes capitaux : les signes buccopharyngés et les hémorragies, avec atteinte des organes hématopoiétiques et de l'état général.

— Altérations buccopharyngées : haleine fétide et d'odeur sphacélique; déglutition douloureuse; bouche sèche et fuligineuse traduisant la stomatite et l'angine.

— Hémorragies : soit importantes, avec par ordre de fréquence : épistaxis, gingivorragies, métrorragies, hémoptysies, hématémèse, hématurie, hémorragies cérébrales, méningées, rétinien-

nes; soit un véritable purpura hémorragique isolé ou associé aux autres hémorragies.

— Organes hématopoiétiques : la rate est presque constamment augmentée de volume, mais modérément en général; sa consistance est ferme. Le volume du foie également augmenté. Tous les ganglions peuvent être atteints, mais surtout ceux des régions sous-maxillaires et cervicales; ils sont durs, lisses, indolores, sans périadénite. La moelle osseuse enfin traduit son atteinte par une sensibilité à la pression du sternum et des os longs, ou par des douleurs spontanées.

— Etat général : Il est gravement atteint dès le début; la fatigue est intense, l'anémie accentuée, l'amaigrissement progressif; la fièvre élevée à 39-40°, irrégulière; le pouls est rapide et petit; les urines sont rares, foncées, albumineuses le plus souvent.

— Enfin, des signes digestifs : anorexie, vomissements, diarrhée fétide; et pulmonaires : toux, dyspnée au moindre effort, viennent compléter ce tableau classique.

3. — **Une évolution** toujours fatale dont la durée moyenne varie entre deux et neuf semaines.

4. — **Des signes hématologiques** constitués par une anémie progressive, une hyperleucocytose progressive et par la présence de cellules souches caractéristiques.

Nous préciserons ultérieurement ces signes hématologiques.

Telle se présente la forme rare complète de la leucémie aiguë.

Mais il est beaucoup plus habituel d'observer des formes anormales oligo ou monosymptomatiques où, le tableau ne se complétant que tardivement, le symptôme dominant n'en prend que plus de relief.

II. — FORMES OLIGO OU MONOSYMPTOMATIQUES

La leucémie aiguë est caractérisée par un grand polymorphisme clinique et l'on a pu décrire, suivant le symptôme prédominant :

— Une forme angineuse, où la maladie commence par la tuméfaction amygdalienne.

— Une forme pseudo-scorbutique, la plus fréquente d'après Boudet, où les lésions gingivales très marquées, rappellent le scorbut.

— Une forme hépatosplénomégalique que l'on voit surtout chez l'enfant.

— Une forme anémique : cette forme n'est pas rare; alors que les signes buccopharyngés et le purpura sont absents ou réduits au minimum, les signes généraux sont très marqués; la pâleur est intense, l'asthénie profonde, l'anorexie complète, l'amaigrissement rapide, les œdèmes importants, la température élevée.

— Des formes hémorragiques caractérisées par la fréquence des hémorragies et leur multiplicité; des épistaxis surtout, mais aussi des hémorragies intestinales (Noël Fiessinger et P. L. Marie); des hématuries, des hématomes, des purpuras.

— Une forme pulmonaire où dominent la toux, la dyspnée, les hémoptysies.

— Une forme appendiculaire dont P. E. Weil a rapporté une observation.

— Une forme nerveuse constituée par du délire, des convulsions, des troubles visuels, une hémiplégie...

— Une forme ganglionnaire avec grosses adénopathies.

— Une forme douloureuse, pseudo-rhumatismale.

Une observation particulièrement caractéristique de cette forme rhumatismale de la leucémie aiguë est à la base de notre travail.

A cette observation originale, nous avons joint les publications françaises antérieures les plus typiques.

Observations

OBSERVATION N° 1 (inédite)

(due à l'obligeance de M. le Professeur Sorel)

Odette J... (treize ans). — Malade entrée dans le service de médecine infantile de Monsieur le Professeur Sorel, le 28 juin 1947, pour un état infectieux durant depuis deux mois, accompagné d'asthénie, d'amaigrissement et de phénomènes articulaires douloureux.

Antécédents :

— Les parents sont en bonne santé.

— Un petit frère mort à trois ans de broncho-pneumonie.

— Au point de vue personnel, rien à signaler, sauf quelques maladies de l'enfance ayant guéri sans séquelles (rougeole...).

La maladie débute dans les premiers jours de mai 1947, par un petit état infectieux : température à 38°, asthénie, amaigrissement, quelques sueurs vespérales.

Une cutiréaction pratiquée à ce moment est négative; la radiographie pulmonaire ne présente aucune image suspecte, à part une légère surcharge des hiles surtout du côté droit.

Dans le courant du mois de mai, tandis que se prolonge l'état infectieux, que l'asthénie et l'amaigrissement deviennent plus marqués, apparaissent des douleurs articulaires au niveau des grosses articulations : genoux et coudes. Progressive-

ment, tandis que ces douleurs extrêmement violentes commencent à s'atténuer au niveau de plusieurs articulations, le coude droit s'immobilise et reste douloureux. Apparition d'un souffle inconstant et sans localisation nette, ne se propageant pas.

Le médecin traitant, devant la multiplicité des articulations frappées, l'absence de suppuration, l'état général et les sueurs, porte le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu et institue le traitement salicylé.

L'épreuve du traitement salicylé ne donne pas l'amélioration attendue; l'état général s'aggravant (l'amaigrissement est alors de 12 kilogrammes), la malade est hospitalisée pour examen et bilan complets.

A l'entrée, on est frappé par l'état général : teint pâle, légèrement jaunâtre, conjonctives et muqueuses décolorées, amaigrissement extrême.

La température oscille autour de 38-39°; le pouls est à 120.

On note un syndrome articulaire important : les genoux et le coude gauche sont fléchis, douloureux à l'extension. Extension impossible du coude droit. Douleurs violentes, spontanées et exacerbées par la mobilisation.

L'examen systématique montre une hépatomégalie : le foie déborde de deux travers de doigts le rebord costal; une rate percutable et palpable. On note quelques adénopathies discrètes dans tous les territoires (existence d'un ganglion épitrochléen).

Il n'y a rien à signaler concernant les appareils pulmonaire, urinaire, nerveux. Quant à l'appareil cardio-vasculaire, la tension maxima est de 9, la minima de 4; l'auscultation montre la présence du souffle déjà signalé.

On pratique différents examens et épreuves : sérodiagnostic de la fièvre de Malte et de la fièvre

typhoïde; intradermoréaction à la mélitine et à la tuberculine dont les résultats sont négatifs.

Le traitement au salicylate de soude, continué, provoque une atténuation des douleurs articulaires mais reste sans action sur la pyrexie.

On fait des radiographies des genoux et du coude droit qui révèlent des lésions d'arthrite.

L'examen sanguin montre alors :

— Globules blancs : 12.200.

Polynucléaires	18
Lymphocytes	8
Monocytes	8
Moyen mononucléaire	1
Lymphoblastes	37
Promyélocytes	3
Myélocytes	3
Myéloblastes	2
Plasmocyte	1

— Globules rouges : 2.200.000.

Anisocytose poikilocytose.

La malade quitte le service le 2 juillet, sans que l'on ait pu faire un myélogramme.

OBSERVATION N° 2 (résumée)

(Debray, L. Michaux, M^lle^ Sainton, 1931)

« Leucémie aiguë avec symptômes articulaires importants. »

Monsieur X..., garçon boucher, entre le 11 juillet 1930 dans le service du Professeur Loeper, porteur d'une lésion sous-mamelonnaire dont le mode d'apparition, l'aspect, l'évolution semblent faire une pustule charbonneuse. Mais il n'y a pas de bactéridie charbonneuse dans la sérosité de la lésion.

Le malade est pâle, sa température s'élève à

38° 5. La rate ne semble pas augmentée de volume ; pas de tuméfaction ganglionnaire; pas de douleurs à la pression des extrémités osseuses; bouche et pharynx normaux.

Du 2 au 10 août surviennent brutalement des troubles articulaires qui, pendant plusieurs jours vont dominer entièrement la scène clinique. Ils procèdent en trois poussées : la première est monoarticulaire intéressant le genou gauche; les deux suivantes polyarticulaires atteignant, l'une le coude gauche, le genou et le cou-de-pied droits; l'autre : le genou et le poignet droits.

La brusquerie de ces arthropathies est telle qu'en quelques minutes les douleurs atteignent leur maximum, arrachant des cris au malade et qu'en quelques heures, les signes objectifs d'arthrite sont entièrement constitués. Les articulations atteintes sont tuméfiées, la peau est rouge, œdémateuse. L'examen est rendu difficile par l'intensité de la réaction douloureuse. Aux genoux, l'hydarthrose est considérable et la ponction ramène un liquide citrin, amicrobien, ne contenant que quelques cellules très altérées. Rapidement aussi la température s'élève et atteint 40°.

Chacune des localisations articulaires cède en quatre ou cinq jours et la fugacité de ces arthrites est tout aussi remarquable que leur intensité, sans qu'une intervention thérapeutique puisse expliquer cette évolution, car le salicylate de soude adminitré par la bouche est rapidement rejeté. Après cinq jours, la jointure reprend un aspect normal et sa mobilisation n'est plus douloureuse.

L'intéressant est que ces symptômes articulaires avaient été précédés d'une éruption de quatre éléments de purpura typique sur le thorax. Pâleur et purpura font penser à l'évolution d'une affection sanguine, bien que les recherches confirmatives soient restées jusque-là négatives.

Enfin, l'examen du sang montre :

— Temps de saignement : 21 minutes.
— Temps de coagulation : 10 minutes.
— Globules rouges : 1.680.000.
— Hémoglobine : 40 %.
— Leucocytes : 55.000, dont :

Polynucléaires neutrophiles	4
Polynucléaires éosinophiles	12
Lymphocytes	18
Moyens mononucléaires	58
Grands mononucléaires	6
Myélocytes	2

Il devient alors possible d'interpréter les accidents observés; le diagnostic se précise : il s'agit d'une leucémie aiguë avec stigmates cliniques hématologiques de la série hémogénique, la lésion d'aspect charbonneux semblant appartenir à un élément de purpura nécrotique.

Dans les jours qui suivent, la pâleur s'accentue et la lésion sous-mamelonnaire s'atténue et tend à se cicatriser, tandis que de nouvelles taches purpuriques banales apparaissent sur le thorax et le membre supérieur droit.

Le 10 août, le tableau clinique de la leucémie aiguë s'est complété : la rate est percutable sur une hauteur de cinq travers de doigt; les ganglions axillaires, cervicaux et inguinaux ont augmenté de volume : petites masses arrondies, indolores, roulant sous le doigt. La pression des épiphyses inférieures du radius et du cubitus gauche est douloureuse. Une stomatite d'aspect nécrotique et un syndrome d'hémorragies multiples ont apparu : sur la muqueuse buccale, au niveau des gencives, de la face interne des joues, sur les piliers du voile apparaissent de nombreuses ulcérations saignantes, à fond noirâtre; l'haleine est très fétide. Un syndrome hémorragique à localisations multiples se constitue rapidement : épistaxis, hématémèses, hémoptysies répétées sans

B.K., poussées purpuriques généralisées, hématuries abondantes.

La leucémie aiguë poursuit sa marche sans rémission.

Le 10 août, l'examen du sang montre :

— Globules rouges : 1.170.000.

— Hémoglobine : 30 %.

— Leucocytes : 128.000.

Pas de polynucléaires; il n'existe que des mononucléaires et de grandes cellules souches.

Les jours qui suivent, la température augmente; l'adynamie est extrême et le malade meurt le 18 août.

OBSERVATION N° 3

(MM. Théodore Dumitresco et C. Petrea, de Bucarest, 1934)

« Leucémie aiguë simulant le rhumatisme. »

Madame X..., 52 ans, ménagère, est amenée le 15 septembre 1933 à l'hôpital, présentant des tuméfactions articulaires douloureuses avec de la fièvre, de l'asthénie et de l'anémie.

L'affection a débuté quatre mois avant, où la malade commence à ressentir les premières douleurs dans les articulations, surtout dans celles des membres inférieurs. Les genoux et les épaules commencent à gonfler et la douleur empêche les moindres mouvements. De plus, elle a de la fièvre.

Les médecins qui l'examinent posent le diagnostic de rhumatisme aigu et la traitent par le salicylate de soude.

Cependant, la malade n'est guère améliorée. Trois semaines avant l'entrée à l'hôpital, l'entourage de la malade observe que celle-ci présente une asymétrie faciale; les traits sont plus accentués à gauche, surtout quand elle parle.

Dans son passé pathologique, nous notons le paludisme, de fréquentes amygdalites et, à l'âge de trente-cinq ans, une broncho-pneumonie grippale. Elle nie la syphilis. Deux grossesses normales; une autre menée jusqu'à sept mois. Depuis trois ans, elle est à la ménopause.

L'examen nous montre un rythme cardiaque normal, une tension de 11-6,5 au Vaquez. Aux poumons, légère submatité à la base droite. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal. La rate est appréciable à la percussion sur une étendue verticale de deux travers de doigt. L'abdomen légèrement contracté surtout sous le rebord costal droit est douloureux à l'épigastre. La langue est un peu sale; les amygdales érythémateuses, augmentées de volume, surtout la gauche. Les réflexes sont normaux. Légère asymétrie faciale; les traits sont effacés à droite; léger ptosis de la paupière correspondante. Les ganglions inguinaux, supra-claviculaires, cervicaux et axillaires sont palpables sans être tuméfiés. On voit, sur les membres inférieurs, de rares éléments d'éruption purpurique. La pression sur les jambes et sur les malléoles laisse un peu de godet.

Les articulations sont douloureuses, surtout celles de l'épaule et du coude gauche qui sont tuméfiées. Les urines sombres contiennent un léger nuage d'albumine.

Urée sanguine : 0,40.
Réaction de Bordet-Wasserman : négative.

La malade est somnolente, apathique, fébrile (38 degrés).

Après deux semaines d'hospitalisation, l'état général de la patiente est plus mauvais qu'à l'entrée, en dépit de la médication salicylée suivie. Les douleurs articulaires ne sont pas améliorées du tout et la rate a augmenté de volume. Les éléments purpuriques sont devenus plus nombreux.

On pratique alors un examen de sang qui montre :

— Globules rouges : 3.140.000.
— Hémoglobine : 65 %.

Anisocytose, poikilocytose et légère polychromatophilie.

— Leucocytes : 360.000; la formule étant :

Polynucléaires neutrophiles	15
Grands lymphocytes embryonnaires.	23
Petits lymphocytes embryonnaires.	60
Monocytes	2

Après trois semaines d'hospitalisation, la malade meurt.

Eléments d'observations

(N° 4 - N° 5 - N° 6)

Sous ce titre, nous avons groupé trois observations qui n'ont pas fait l'objet de publications particulières et qui, soit par l'absence de nombreux éléments de renseignements (observations n^{os} 4 et 5), soit par une pathologie rhumatismale fruste (observation n° 6) ne présentent pas le même intérêt, n'ont pas la même netteté clinique que les observations typiques que nous venons de décrire.

Observation n° 4.

R. Debre, J. Milhit, M. Lamy et J. Fouquet, dans une communication à la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris, sur « les leucémies aiguës de l'enfance » (21 avril 1939), notent que :

« Un, parmi les vingt cas observés, présente des poussées d'arthrite inflammatoire avec rougeur locale et gonflement de la jointure. Radios négatives. »

Observation n° 5.

D'autre part, Poynton et Lightwood (The Lancet, 1932) rapportent l'observation d'une petite fille qui avait présenté des signes de rhumatisme articulaire avec anémie intense et lymphocytose sanguine accentuée. L'autopsie avait révélé une infiltration curieuse du périoste des os longs avec la réaction médullaire.

Observation n° 6.

Enfin, tout récemment, nous avons pu observer dans le service de M. le Professeur Sorel, le cas d'un jeune garçon de neuf ans, Max D..., entré le 6 février 1948, pour polysérite de nature inconnue.

La maladie avait débuté le 10 décembre 1947 par une rhino-pharyngite avec amygdalite suivie, le 20 décembre, d'une bronchite subaiguë; apparition, le 30 décembre, d'un œdème de la face et des lombes, et d'un épanchement léger de la base avec dyspnée, oligurie, albuminurie.

Le 8 janvier, amélioration générale, disparition des œdèmes, de la dyspnée; urines abondantes mais persistance de l'épanchement pleural; la ponction donne un liquide sérofibrineux, rivalta positif, avec lymphocytes.

Le 15 janvier, arthralgies subites et violentes au niveau du genou droit avec léger gonflement articulaire, mais rémission rapide des phénomènes douloureux, sous l'effet du salicylate de soude.

Le 20 janvier, arthralgies du genou gauche d'évolution identique.

Le 25 janvier, reprise légère de la température, augmentation d'abondance de l'épanchement, gros foie. Cutiréaction : négative.

Hospitalisé le 6 février, l'enfant à l'entrée est pâle, très dyspnéique ; température à 39° ; épanchement pleural bilatéral ; foie très augmenté de volume ; rate également ; petite adénopathie inguinale. Le traitement salicylique ne donne aucune amélioration.

L'examen du sang montre :

— Globules rouges : 3.600.000 ;

— Leucocytes : 95.000 dont 87 % de cellules souches.

Le liquide pleural contient également quelques cellules souches.

Conclusions

I. — Problème de diagnostic.

Les manifestations articulaires sont moins rares dans la leucémie aiguë que ne pourrait le laisser croire le petit nombre d'observations que nous avons rapportées. Nous devons insister, au contraire, sur « la fréquence méconnue des manifestations ostéoarticulaires : elle est certainement considérable et mérite d'être mise en vedette » (R. Debre).

Par contre les formes typiquement rhumatismales ont été très rarement observées jusqu'à maintenant.

En effet, lorsque les phénomènes articulaires ne sont qu'un épisode fugace et sans netteté clinique, d'une évolution par ailleurs riche en symptômes extra-articulaires, on ne saurait parler de forme rhumatismale.

Ce sont ces formes rhumatismales typiques qui présentent le plus grand intérêt en posant un problème de diagnostic particulièrement délicat à résoudre.

Il est important de prouver l'origine leucémique des manifestations rhumatismales, de faire le diagnostic différentiel entre le rhumatisme articulaire

aigu dont le pronostic « quo ad vitam » est très favorable et la leucémie aiguë dont le pronostic est toujours fatal et dans des délais relativement courts.

II. — Critères du diagnostic.

Quels sont ces critères?

a) Il convient de remarquer que, si l'on admet généralement l'origine infectieuse du rhumatisme articulaire aigu, nombre de ses éléments : température, manifestations inflammatoires, signes d'infection générale et peut-être même contagiosité (Obrastzow) et épidémicité (Aubertin), semblent devoir attribuer à la leucémie aiguë une origine semblable.

D'autre part, le rhumatisme aigu pouvant atteindre toutes les séreuses et la leucémie aiguë, par son élément de base sanguin, sont tous deux des maladies générales et, à ce titre, peuvent donner bien des manifestations cliniques très voisines, le fond infectieux leur étant commun.

En présence d'un rhumatisme leucémique, les signes cliniques caractéristiques de la leucémie aiguë étant le plus souvent d'apparition tardive il sera difficile d'attribuer à l'élément articulaire sa véritable origine.

L'apparition d'un souffle cardiaque elle-même ne peut authentifier un rhumatisme puisque l'on a pu voir apparaître (observation n° 1) un souffle anémique dont l'inconstance et la variabilité sont les caractéristiques du souffle mitral au début; on ne pourrait même pas compter sur

la valeur de diagnostic de l'apparition d'un épanchement pleural, car il peut se produire dans la leucémie aiguë (observation n° 6) comme dans le rhumatisme aigu.

Quant à l'épreuve du traitement salicylé, elle n'a qu'une valeur de diagnostic toute relative; en effet, d'une part, il existe des rhumatismes articulaires aigus salicylo résistants et, d'autre part, les douleurs rhumatismales de la leucémie aiguë ont pu être calmées par le salicylate (observations n° 1 et n° 6).

Seule, l'épreuve du temps peut permettre un diagnostic clinique, soit qu'apparaissent des symptômes signant la leucémie aiguë, soit que l'aggravation considérable de l'état général vienne rendre suspect le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu.

b) Le seul critère de diagnostic, en l'absence d'un critère clinique et aussi par sa propre valeur sera donc l'examen hématologique, qui montrera :

— Globules rouges : diminution rapide et progressive avec anisocytose, poikilocytose et polychromatophilie et, parfois quelques hématies nuclées.

— Leucocytes : généralement très augmentés. Il y a, le plus souvent, hyperleucocytose permanente et progressive avec, en moyenne 80.000 globules blancs par millimètre cube (possibilité de leucémie aiguë avec hypoleucocytose [Paisseau et Alcheck]).

La formule leucocytaire montre la présence d'éléments anormaux de types très divers, avec

de nombreuses formes de transition entre eux et avec prédominance très accentuée d'un élément particulier : c'est la cellule souche (Aubertin) encore appelée : cellule embryonnaire (Lavedan), grand lymphocyte (Ehrlich), cellule indifférenciée (Broussolle).

Les formes normales sont rares :

— Polynucléaires : 1 à 10 % au lieu de 70 % ;

— Grands et moyens mononucléaires : 1 à 5 % au lieu de 15 % ;

— Lymphocytes et monocytes enfin, sont généralement diminués.

Les formes anormales de globules blancs rencontrées sont :

— Des myélocytes (vrais, méta et promyélocytes) ;

— Des cellules souches grandes, arrondies, à noyau clair, souvent nucléolé, au réseau chromatinien en rayon de roue, à protoplasme peu abondant, sombre, sans granulations.

L'hématologie, en découvrant cette formule leucocytaire si spéciale, permettra de faire le diagnostic de l'origine leucémique des manifestations rhumatismales.

Pourtant, il ne faut pas ignorer que l'examen du sang a pu être négatif, alors que le myélogramme ou la ponction ganglionnaire ont révélé la présence de cellules souches caractéristiques.

Si donc le traitement salicylé ne donne pas les résultats escomptés, si la gravité de l'état général ne semble pas proportionnée à l'atteinte rhumatismale, il faut pratiquer un examen hématologique.

Conclusion générale

Si les manifestations articulaires douloureuses sont relativement fréquentes dans la leucémie aiguë, les formes rhumatismales typiques sont rares; elles sont caractérisées par les signes physiques classiques d'arthrite inflammatoire.

Elles posent un problème de diagnostic qui ne peut être résolu par la clinique; l'examen hématologique apportera, dans tous les cas, une solution rapide et décisive.

Vu : *Le Président de Thèse,*
SOREL.

Vu : *Le Doyen,*
CALVET

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 21 Juin 1948,
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université.
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

LEUCEMIE AIGUE SIMULANT UN RHUMATISME

Brunher (H.). — Gicht und Leukämie (Ztschr. f. Klin. Med., Berlin, CXXI, p. 700, 1932).

Debray, Michaux, Sainton (J.). — Leucémie aiguë avec symptômes articulaires importants. Aspect singulier d'un élément de purpura nécrotique simulant une pustule charbonneuse (Bull. et Mém. Sot. Med. Hôp., Paris, L. V, p. 881, du 15 mai 1931).

Debre, Milhit, Lamy, Fouquet. — Leucoses et leucémies aiguës de l'enfant (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp., Paris, 21 avril 1939).

Dumitresco (Th.), Petrea (C.). — Leucémie aiguë simulant le rhumatisme (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, S. du 15 juin 1934, n° 21 du 25 juin 1934).

Lerebouliet, Baize. — La leucémie aiguë chez l'enfant (« Le sang », n° 3, 1936).

Linkowski, Lyzraël. — La leucémie aiguë chez l'enfant (1934).

Picard (Maurice). — Les complications médullaires des leucémies (Thèse, Lyon, 1941).

Poynton et Lightwood. — Lymphatic leukaemia woth infiltration of periosteum simulating acute theumatron (The Lancet London, t. I, p. 1192, du 4 juin 1932).

Renault (Louis). — Sur quelques formes anormales de leucémie aiguë (Thèse, Lyon, 1939).

Rizzo (G.). — Contributo allo studio della leucémia acuta. Poliartrite acute anemizzante seguita da mielosi acuta leucemica (Piliclinico Roma Sez. Prat., XXXVI, p. 223, du 18 février 1929.

Sabrazes (J.) et **Saric (René).** — Les hémopathies lymphomonocytaires et agranulocytaires; leur confrontation avec les leucémies aiguës (Gaz. Hebd. de Soc. Méd. de Bordeaux, n° 26 du 1er juillet 1934, p. 403).

Seward (B.), Seward (P.). — Lymphatic leucemia with severe pains in joints (Med. Journ. And. Rec. New-York, CXXXI, p. 444, du du 7 mai 1930).

Smith (C. H.). — Leukopenic myeloïd leukemia associated with arthritis (Am. Journ. Dis. Child. Chicago, XLV, p. 123, janvier 1933).

X... — Les leucémies aiguës (Journal des Praticiens, n° 21 du 25 mai 1935).

Dép. lég. 2me tr. 48. Aa 88

Imp. Toulousaine (R. Lion), 2, rue Romiguières